

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : A61M 1/36	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/06839 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Februar 1997 (27.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01555 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 1996 (16.08.96) (30) Prioritätsdaten: 195 31 935.4 17. August 1995 (17.08.95) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: TSOLKAS, Panagiotis [DE/DE]; Am Berge 21-24, D-21335 Lüneburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAUNEE, Rudolf [DE/DE]; Am Schloßpark 16, D-82131 Gauting (DE). (74) Anwalt: WEHLAN, Helmut; Oderstrasse 21, D-10247 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i>	

(54) Title: APPARATUS FOR HYPERTHERMIC TREATMENT OF THE WHOLE BODY

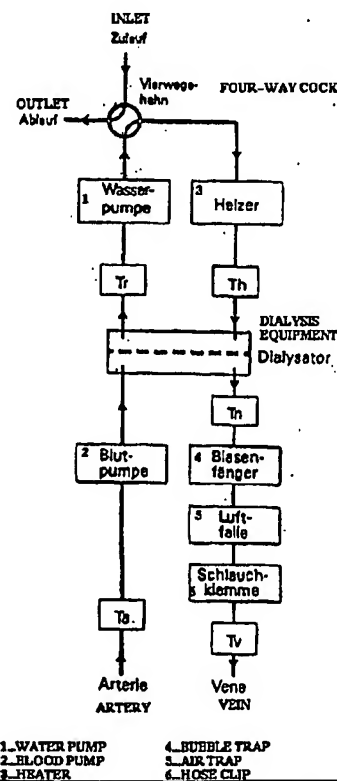
(54) Bezeichnung: GERÄT ZUR GANZKÖRPERHYPERTHERMIE-BEHANDLUNG

(57) Abstract

An apparatus for the hyperthermic treatment of the whole body comprising an artificial kidney as heat exchanger, temperature measurement probes upstream and downstream of the heater and a controller for the cascade control of blood temperature that uses the temperature at the catheter inlet as control variable. The apparatus is used to treat cancer diseases and infectious diseases such as HIV/AIDS or hepatitis B and C.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Gerät zur Ganzkörperhyperthermie-Behandlung, das aus einer Anordnung in Anlehnung an eine künstliche Niere als Wärmetauscher, aus Temperaturmeßsonden vor und nach dem Heizer und einem Steuergerät zur Kaskadenregelung der Bluttemperatur mit der Temperatur am Kathetereinlaß als Führungsgröße besteht. Das Gerät wird zur Behandlung von Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten, wie HIV/AIDS oder Hepatitis B und C, eingesetzt.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Gerät zur Ganzkörperhyperthermie-Behandlung

### Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft ein Gerät zur Ganzkörperhyperthermie-Behandlung (WBH = whole body hyperthermia), das zur Übererwärmung des gesamten Körpers eines Patienten dient, wobei das Blut aus dem Körper heraus-, an einer Wärmequelle vorbei- und mit Hilfe einer Kaskadenregelung der Bluttemperatur in den Körper zurückgeleitet wird (extrakorporale Bluterwärmung, ESH = extracorporeal systemic heating. Die
- 10 Temperaturregelung erfolgt über Meßsonden. Anwendungsfälle sind vor allem Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten (HIV-Infektion/AIDS, Hepatitis B und C).

- Bereits im vorigen Jahrhundert hatten Berliner Chirurgen (W. Busch, Verhand. Naturk. Verein. Preuss. Rhein. Westphal. 23 (1886) 22-30; P. Bruns, Beitr. Klin. Chirurgie. 3
- 15 (1887) 443-446) die Beobachtung gemacht, daß es bei operierten Krebspatienten zu einer vollständigen Remission der Tumorerkrankungen kam, wenn postoperativ hohes Fieber auftrat. Coley, ein New Yorker Orthopäde, machte die gleiche Beobachtung und entwickelte ein Bakterientoxin zur Erzeugung hohen Fiebers zur Tumorbehandlung (W.B. Coley, Post-graduate 8 (1893) 278-286). Der Wiener Neurologe Julius Wagner von Jauregg behandelte erstmals 1917 die Neurolues erfolgreich mit der Fiebertherapie
- 20 (Malaria-therapie). Ihm wurde hierfür 1927 der Nobelpreis zugesprochen.

- Obwohl man sehr rasch lernte, hohe Körpertemperaturen auf physikalischem Wege zu erzeugen, was auch besser zu steuern war, führte die Hyperthermiebehandlung mit dem Siegeszug der Antibiotika, der Radio- und Chemotherapie ein Außenseiterdasein.
- 25 Erst Mitte der 60er Jahre trat sie wieder langsam in den Vordergrund. Ursache hierfür war die pathophysiologische Erkenntnis, daß Tumorzellen, im Gegensatz zu gesunden Zellen, äußerst thermolabil sind und auf Hitze mit pathologischen Veränderungen an ihren Membranen und Zellorganellen reagieren, was letztendlich zur Apoptose führt (M.B. Yatvin, Int. J. Hyperthermia (1993), 2, 165-185). Auch sprechen Tumorzellen unter
- 30 Hyperthermie stärker auf Chemotherapeutika an, so daß die Dosierung mit Rücksicht auf Nebenwirkungen reduziert werden kann.

- Zahlreiche Verfahren der WBH sind beschrieben worden: Wasserbad, Paraffinbad, dampfgesättigte Heißluft, Heizdecken, beheizbare Wasserdecken. Nachteilig ist es in diesen Fällen, daß die Wärme von außen nach innen geleitet werden muß. Die
- 35 Wärmestrahlung hat zunächst die Hautbarriere zu überwinden; ferner leiten und adsorbieren die Gewebe, wie Fettgewebe, Muskulatur oder Knochen, unterschiedlich, so daß einige Gewebearten schon überproportional erwärmt sein können, während das Körperinnere noch nicht die Behandlungstemperatur erreicht hat. Als vorteilhafter erwies

- sich hier die WBH mittels ESH. Blut ist das beste Transportmittel für Wärme. Es verteilt über den Kreislauf Wärme gleichmäßig von innen nach außen in alle Gewebe. Die Technik der extrakorporalen Behandlung des Blutes ist aus der Hämodialyse hinreichend bekannt und sicher (H. Nakajima, Hyperthermic Oncologie 1988, Ed. T. Sugahara & M. Saito, 1989, Vol. 1, Taylor & Francis, 375-377; J. H. Lee ebenda, pp 385-387; M. Yokoyama ebenda, Vol. 2, pp 511-512; U. Willnow, Dtsch. med. Wschr., 1989, Vol. 114, No. 6, 208-213). In allen Publikationen wird die Temperaturobergrenze mit 42°C angegeben, um irreparable Schäden am Zentralnervensystem zu vermeiden.
- 10 Die grundlegende Arbeit zur Behandlung der HIV-Infektion mit Hyperthermie lieferte B. Spire 1985, der zeigen konnte, daß HI-Viren in vitro bei 42°C zu 40% abgetötet werden (The Lancet, Jan 26, 1985, 188-189). M. B. Yatvin (Medical Hypotheses, 1988, 27, 163-165), S. Brenner (AIDS Res Hum Retrov, 1989, Feb 5 (1), 5-6) und H. Weatherburn (Brit. J. Radiol., Sept 1989, Vol. 61, 862-863) diskutierten die Möglichkeit der Therapie
- 15 der HIV-Infektion mittels Hyperthermie. G. H. W. Wong (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 88, May 1988, 4372-4376) zeigte in vitro, daß auch mit HIV infizierte Zellen thermolabil sind und eine massive Apoptose bei 42°C einsetzt. Auch beobachtete sie, daß überlebende Zellen zwar Viruspartikel exprimierten, aber kein lebensfähiges Virus nachgewiesen werden konnte.
- 20 Als erste behandelten W.D. Logan und K. Alonso 1991 (Med-Oncol-Tumor-Pharmacother. 1991; 8 (1): 45-7) und K. Alonso et al. 1992 (Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol. 11:A8 1992; Biomed-Pharmacother. 1992, 46(1) : 21-4) und 1993 erfolgreich HIV-Positive im Stadium AIDS mit und ohne Kaposi-Sarkom mit Hilfe der Ganzkörperhyperthermie (Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol. 12:A10 1993). Dabei
- 25 erfolgt die Erwärmung des Blutes mittels ESH: Das Blut wird über doppelläufige Katheter aus dem Körper herausgeleitet, an der Wärmequelle vorbei- und in den Körper zurückgeleitet. Alonso hat einen Heizer in die Spule eingearbeitet, durch die das Blut fließt. Die Messung der Kerntemperatur erfolgte über eine Meßsonde, die in die Speiseröhre bis in Herzhöhe eingelegt wird. Die Regelung der Temperatur erfolgte
- 30 manuell nach Anzeige des Thermometers.
- Willnow hatte als Wärmetauscher eine künstliche Niere verwendet (U. Willnow et al., DMW (Dtsch.med.Wschr. 114 (1989) 208-213): Die Temperaturregelung wird wie bei Alonso vorgenommen.
- Ein Hyperthermiewärmer mittels ESH beschreibt die US(-Patentschrift) 5354277: Das Blut
- 35 wird über Katheter aus dem Körper herausgeleitet und auf 42°C erwärmt. Als Wärmetauscher wird ebenfalls eine Dialysemaschine verwendet. Die Temperatur der

Dialyseflüssigkeit beträgt 48°C. Die Temperaturregelung erfolgt über einen röhrenförmigen Wärmetauscher und über eine beheizbare Matratze.

Verfahren zur extrakorporalen Blutbehandlung bilden den Gegenstand zahlreicher weiterer Patentschriften, z.B.

- 5 - US 5074838, 4950225, 4908014, 4065264, 4705508 und EP 0371173: Die Temperaturregelung erfolgt über Heizer und Wärmetauscher; außerdem können dem Blut noch verschiedene Stoffe zur Behandlung von Erkrankungen zugefügt werden.
- Der US 4787883 zufolge, in der ein Verfahren zur Behandlung von AIDS und Krebs beschrieben wird, trennt man das entnommene Blut und führt es in zwei Kammern, wobei sich rote und weiße Blutkörper gesondert anreichern. Beide Kammern können  
10 getrennt beheizt werden.
- Eine Temperaturkontrollzone wird in den Patentschriften US 4479798 und DE 2822167 vorgestellt. Die Temperatur wird konstant bei 41,5°C gehalten und darf nicht über 42,5°C steigen. Die Temperaturkontrollzone kann auch als Hautimplantat angebracht werden.
- 15 - Rollenpumpen zum Bluttransport werden in der US 4692138 vorgeschlagen.
- Die Patentschrift WO 89/03706 nennt ein Hyperthermiegerät, in dem eine Übererwärmung mittels Induktionsheizung verhindert werden soll.
- Eine Vorrichtung zur Durchführung einer extrakorporalen Hyperthermiebehandlung wird in der DE 3817603 dargestellt. Danach wird das Blut bis zu 47°C erwärmt und vor der  
20 Rückführung in den Körper wieder abgekühlt. Die Temperaturregelung erfolgt über zwei Schaltthermostate, an denen Temperaturfühler angebracht sind.
- Die Patentschriften DE 3831016, 3790764, 3431314, 3401492, 3137581 und EP 0465441 haben Hyperthermiegeräte zum Inhalt, die mittels Infrarot- oder Mikrowellenstrahlung heizen und regulieren. Sie werden vorwiegend für Hirntumorthapien oder zur  
25 Lokalhyperthermie (DE 4020714) eingesetzt. Hyperthermiegeräte ohne extrakorporale Heizung, wobei die Energiezufuhr mit Hilfe eines elektrischen Feldes (US 5251645), elektromagnetischer Wellen (US 5231997), von Hochfrequenzschaltungen (DE 3526531 und DE 3306391) oder Ultraschall (US 5230334) erfolgt, sind bekannt.
- Regelschaltungen sind im Zusammenhang mit der extrakorporalen  
30 Hyperthermiebehandlung bisher nicht beschrieben worden.

- Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Hyperthermiegerät zu entwickeln, das eine verbesserte Temperaturregelung über Meßsonden ermöglicht. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe durch eine Anordnung gelöst, nach der sich mehrere Meßsonden im  
35 Blutkreislauf befinden und eine Kaskadenregelung aus mehreren aufeinander folgenden

Regelkreisen auslösen, wobei die entscheidende Regelgröße die venöse Temperatur am Einlaß des Katheters ist.

- Die erfindungsgemäße Anordnung besteht in der Kombination bekannter und neuer bzw. neu zusammengesetzter Elemente. Sie stellt eine neue Kombination bekannter
- 5 Elemente in Anlehnung an eine künstliche Niere (Hämodialysator) dar; es werden auch wesentliche Komponenten der Dialysetechnik verwendet. Figur 1 zeigt schematisch den verwendeten Aufbau. Man unterscheidet einen Blutkreislauf und einen Heizkreislauf. Wärmetauscher ist der Dialysator.

- Das Schlauchsystem des Heizkreislaufes ist mit der Wasserseite der Niere verbunden.
- 10 Dieses - ein geschlossenes - System wird mit Elektrolytlösung gefüllt. Eine Pumpe befördert die Lösung am Heizer vorbei und zurück. Vor und hinter dem Heizer sind jeweils Temperaturneßsonden angebracht.

- Die Funktionsweise des Blutkreislaufes besteht darin, daß in die große ableitende Halsvene (vena iugularis interna, rechts oder links, aber auch vena subclavia oder vena
- 15 femoralis, rechts oder links) ein doppelläufiger Katheter eingelegt wird. Aus der Dialysebehandlung ist bekannt, daß diese Katheter, bei entsprechend sterilem Verband, mehrere Wochen bis Monate verweilen können, so daß eine Serie von Behandlungen über denselben Katheter möglich ist. Bei dem erfindungsgemäßen Gerät erfolgt der Einlaß des Blutes an der Katheterspitze, der Auslaß oberhalb der Spitze durch seitlich
- 20 am Katheter angebrachte Löcher. Über eine Rollenpumpe (Blutfluß 350 ml / min) wird das Blut aus dem Körper heraus-, durch den Wärmetauscher und in den Körper zurückgepumpt. Gegen eine Luftembolie ist der Patient durch einen Blasenfänger und eine Luftfalle (Ultraschall) gesichert. Am Blutauslaß des Wärmetauschers befindet sich eine Temperaturneßsonde, ebenso am Einlaß und Auslaß des Katheters.

- 25 Die Sonde am Einlaß erfaßt die Temperatur des Blutes, mit der es in den Körper gepumpt wird. Diese Temperatur kann vorgewählt werden, maximal bis 42,2°C. Die entscheidende Regelgröße ist die venöse Temperatur am Einlaß des Katheters. Über sie wird auch, mit Hilfe einer Schutzvorrichtung, gegebenenfalls eine Notabschaltung des Heizers hervorgerufen: Bei 42,3°C schaltet sich nach 20 Sekunden der Heizer mit
- 30 Alarmton aus, bei 42,6°C wird der Heizer sofort mit Alarmton ausgeschaltet.

- Die Sonde am Auslaß gibt die Ist-Temperatur des Körpers wieder, die langsam ansteigt. Bei Vorgabe einer Soll-Temperatur von 42°C wird diese bei einfacher Sedierung des Patienten in 70 bis 80 min erreicht, bei Intubationsnarkose (ITN) in 40 bis 50 min. Die
- 35 Zeitdifferenz zwischen Sedierung und ITN bis zum Erreichen der Soll-Temperatur ergibt sich daraus, daß bei Sedierung des Patienten die Raumtemperatur nur bis 39°C erhöht werden kann, während in ITN die Atemluft ausreichend vorgeheizt wird. Nach Erreichen

der Soll-Temperatur von 41,8 bis 42°C beträgt die Behandlungsdauer 2 Stunden. In der gesamten Behandlungszeit können Chemotherapeutika verabreicht werden. Der Wasser- und Elektrolytverlust wird kontinuierlich ausgeglichen, der Energieverlust durch Glukose.

- 5 Es hat sich herausgestellt, daß mit dem erfindungsgemäßen Gerät wesentliche Nachteile der bisherigen Methoden und Vorrichtungen vermieden werden können. So gelingt es, mit Hilfe der Temperatur am Kathetereinlaß als Führungsgröße eine Kaskadenregelung der Bluttemperatur zu realisieren, so daß eine maximale Temperatur im Wärmetauscher von 43,4°C erforderlich ist und auf ein Kühlsystem verzichtet werden
- 10 kann. Hohe Temperaturen im Wärmetauscher sind daher nicht erforderlich, was die Möglichkeit einer Koagulation des Blutes vermindert. Bei einer Tumorbehandlung sind hohe Temperaturen im Wärmetauscher auch nicht effizient, da der Tumor sich in den Geweben festgesetzt hat und nicht frei im Blut mitschwimmt. Bei einer Virusinfektion verhält es sich ebenso, da der Großteil der Viren in den Geweben lokalisiert ist - wie
- 15 auch die virusinfizierten Zellen, die es letztlich zu zerstören gilt, da sie der Replikationsort sind (Wong, s.o.).

Weiterhin stellte sich heraus, daß durch direkte Messung der Temperaturen am Ein- und Auslaß des Katheters auf Sonden in der Speiseröhre und im Mastdarm verzichtet werden kann. Die Temperatur am Einlaß ist vorgegeben und wird direkt angezeigt. Die

20 Auslaß- oder Ist-Temperatur entspricht exakt der Hirntemperatur, wie durch tympanothermometrische Messungen nachgewiesen werden konnte, da der Katheter in der vena iugularis interna liegt. Eine Übererwärmung des Gehirns wird hiermit erfolgreich verhindert, da die zwischen Speiseröhre, Mastdarm und Hirn bestehenden Temperaturdifferenzen nicht in die Messung eingehen.

- 25 Vorteilhaft ist auch, daß Standardsysteme aus der Dialysebehandlung ohne Veränderungen verwendet werden können, wie: Einmalpumpenschläuche arteriell und venös, Einmaldialysator als Wärmetauscher, Einmalpumpenschlauch für Substitutionslösungen und Standardsubstitutionslösungen aus der Dialysebehandlung. Der Heizkreislauf kann nach Behandlung feucht desinfiziert werden (Wasserstoffperoxid,
- 30 Natriumhypochlorid).

Das erfindungsgemäße Gerät zur Ganzkörperhyperthermie-Behandlung besteht aus einer Anordnung - in Anlehnung an eine künstliche Niere - mit einem Hämodialysator als Wärmetauscher mit Blutpumpen, Heizer und Kreislaufröhre, aus

35 Temperaturemesssonden vor und nach dem Heizer, einer Kaskadenregelung der Bluttemperatur, einem Steuerteil der Temperatursonde am Kathetereinlaß sowie einem Steuergerät zur Kaskadenregelung der Bluttemperatur aus einer Temperatursteuerung

mit der Temperatur am Kathetereinlaß als Führungsgröße (Figur 1). Der Heizkreislauf besteht aus einem an der Wasserseite der Niere verbundenen geschlossenen Schlauchsystem, das mit Elektrolytlösung gefüllt wird. Der Blutkreislauf des Systems wird durch einen doppeläufigen Katheter gebildet und das Blut durch Rollenpumpen aus dem Körper heraus- und nach Passieren des Wärmetauschers in den Körper zurückgepumpt.

Der Einlaß des Blutes erfolgt an der Katheterspitze, der Auslaß oberhalb der Spitze durch seitlich am Katheter angebrachte Löcher. Die Sonde am Einlaß erfaßt die Bluttemperatur. Die Sonde am Auslaß gibt die während der Behandlung ansteigende Ist-Temperatur des Körpers und die Sonde am Einlaß die im Heizsystem erzeugte Bluttemperatur wieder. Die entscheidende Regelgröße ist die venöse Temperatur am Einlaß des Katheters. Über sie wird auch eine gegebenenfalls erforderlich werdende Schutzvorrichtung, die als Notabschaltung wirkt, geregelt.

Die Kaskadenregelung der Bluttemperatur besteht aus mehreren aufeinander folgenden Regelkreisen: einer Heizungsregelung, einer Nierenausgangsregelung und einer Venentemperaturregelung (Figur 2). Die Heizungsregelung erhält ihren Sollwert von der Nierenausgangsregelung (Wiedergabe der Wassertemperatur im Dialysator) und die Nierenausgangsregelung ihren Sollwert von der Venentemperaturregelung. Diese wertet die Venentemperatur als Regelgröße aus, wobei die Regelkreise jeweils durch Regelabweichung und Stellgröße festgelegt sind. Die Venentemperaturregelung erhält ihren Sollwert durch Vorgabe von außen, wobei die einzelnen Regelkreise ihre jeweiligen Stellgrößen aus der Regelabweichung, den Sollwerten direkt und anderen physikalischen Größen berechnen, die die Regelstrecke beeinflussen.

Die Stellgrößen (Regelparameter und Regelverfahren) der Nierenausgangs- und Venentemperaturregelung lassen sich zusätzlich durch eine übergeordnete adaptive Regelung oder durch automatisch gesteuerte und ausgewertete Versuche vor der Behandlung berechnen.

Das erfindungsgemäße Gerät wird zur Behandlung von Krebs- oder Infektionserkrankungen (HIV-Infektionen/AIDS, Hepatitis B und C) eingesetzt.

Figur 1: Beschreibung der Anordnung

Figur 2: Funktionsbeschreibung

Bezugszeichen:

Ta	arterielle Temperatur
Th	Temperatur Heizungsausgang



	Thr soll	Solltemperatur Heizung
	Tn	Nierenausgangstemperatur
	Tn soll	Nierenausgangssolltemperatur
	Tr	Temperatur Heizungsrücklauf
5	Tv	Venentemperatur
	Tv soll	Venensolltemperatur
	vBP	Geschwindigkeit der Blutpumpe

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.  
10

### Ausführungsbeispiele

- 15 1. Beschreibung der Anordnung:
- ein Vierwegehahn führt den Wasserkreis entweder an externe Anschlüsse oder schließt ihn zu einem Ring
  - eine Wasserpumpe füllt / entleert den Wasserkreis, z.B. zur Sterilisation oder erzeugt eine Zirkulation
  - 20 - ein Heizer erwärmt das Wasser im Wasserkreislauf (Stellgröße der Regelung)
  - zwei Temperatursensoren Th (Heizungsausgang) und Tr (Heizungsrücklauf) liefern Meßwerte für die Heizungsregelung
  - ein Dialysator dient als Wärmetauscher zwischen Wasser- und Blutkreislauf
  - eine Blutpumpe (Schlauchpumpe) erzeugt einen Blutkreislauf
  - 25 - ein Temperatursensor Tv (Venentemperatur) liefert einen Meßwert für die Venentemperaturregelung (Regelgröße)
  - ein Temperatursensor Tn (Nierenausgangstemperatur) liefert einen Meßwert für die Nierenausgangsregelung
  - ein mechanischer Blasenfänger sammelt Luftblasen
  - 30 - eine Luftfalle (Ultraschall) verhindert das Eindringen von Luft in den Blutkreislauf
  - eine Schlauchklemme unterbindet die Blutzirkulation bei Lufterkennung
  - ein Temperatursensor Ta (arterielle Temperatur) liefert einen Meßwert zur Information für das behandelnde Personal

35 2. Funktionsbeschreibung

Die entscheidende Größe (Regelgröße) ist die venöse Temperatur, das ist die Temperatur des Blutes, das dem Patienten wieder zugeführt wird. Beeinflußt wird sie letztendlich durch den Heizer (Temperaturerhöhung) und durch Wärmeabstrahlung in den einzelnen Komponenten der Anordnung (Temperaturverminderung).

- 5 Der geschlossene Wasserkreislauf liefert Wärmeenergie an den Dialysator (Wärmetauscher). Dieser gibt Wärmeenergie an das im Blutkreislauf zirkulierende Blut ab. Bei diesen Vorgängen ist mit erheblichen Totzeiten zu rechnen, die die Regelung auf die Venentemperatur stark erschweren.

- 10 Die Regelung besteht aus drei aufeinander folgenden Regelkreisen (einer Kaskadenregelung; teilweise eine Mischung aus Steuerung und Regelung).

Der innerste Regelkreis ist die Heizungsregelung. Der Sollwert kommt von der übergeordneten Nierenausgangsregelung; geregelt wird auf einen Wert, der die Temperatur des Wassers im Dialysator möglichst gut wiedergibt (z.B.  $(T_h + T_r)$ ). Die Stellgröße besteht aus einem P- und einem D-Anteil, wobei der D-Anteil zur

- 15 Kompensation der Trägheit der Heizung dient :

$$x = T_{h\text{soll}} - (T_h + T_r) / 2 \quad (\text{Regelabweichung})$$

$$Y = P \cdot x + D \cdot x' \quad (\text{Stellgröße})$$

Der zweite Regelkreis ist die Nierenausgangsregelung. Sie liefert als Stellgröße die Heizungssolltemperatur für den untergeordneten Regelkreis "Heizungsregelung". Sie erhält ihrerseits als Sollwert die Nierenausgangssolltemperatur  $T_{n\text{soll}}$  von der übergeordneten Venentemperaturregelung.

- 20  $x = T_{n\text{soll}} - T_n \quad (\text{Regelabweichung})$

$$Y = P \cdot x + D \cdot x' + f(\text{Proze\ss}) \quad (\text{Stellgröße})$$

- 25 Die Stellgröße setzt sich aus einem P- und einem D-Anteil, berechnet aus der Regelabweichung, und einem weiteren Anteil, berechnet u.a. aus der Sollwertvorgabe  $T_{n\text{soll}}$  und weiteren Proze\ssparametern, wie z.B. Zirkulationsgeschwindigkeit im Wasser- und Blutkreislauf zusammen. Letzterer dient dazu, starke Regelschwingungen wegen der Trägheit des Systems zu verhindern.

- 30 Der Regelalgorithmus verwendet zwei Parametersätze, je nachdem, ob die Regelabweichung über einem bestimmten Schwellwert liegt (Aufheizphase) oder ob sie darunter liegt (Feinregelung).

Der dritte Regelkreis ist die Venentemperaturregelung. Sie liefert als Stellgröße die Nierensolltemperatur für den untergeordneten Regelkreis "Nierenausgangsregelung". Sie wertet die eigentliche Regelgröße "Venentemperatur" aus :

- 35  $x = T_{v\text{soll}} - T_v \quad (\text{Regelabweichung})$

$$Y = P \cdot x + D \cdot x' + f(\text{Proze\ss}) \quad (\text{Stellgröße})$$

Die Stellgröße setzt sich wieder aus einem P- und einem D-Anteil, berechnet aus der Regelabweichung, und einem weiteren Anteil, berechnet u.a. aus der Sollwertvorgabe  $T_{v\text{soll}}$  und weiteren Prozeßparametern, wie zuvor erwähnt, zusammen. Letzterer ist hier besonders wichtig, da eine große und nicht konstante Totzeit eine Regelung mit der zu fordernden Regelgüte unmöglich machen. Der Regelalgorithmus verwendet auch hier zwei Parametersätze, je nachdem, ob die Regelabweichung über einem bestimmten Schwellwert liegt (Aufheizphase) oder ob sie darunter liegt (Feinregelung).

Die bei der Nierenausgangs - und Venentemperaturregelung für die Berechnung der Stellgröße verwendeten prozeßabhängigen Terme können auch von einer weiteren übergeordneten Regelung bestimmt werden. Die Abhängigkeiten können entweder durch längere Beobachtung des Regelverhaltens (adaptive Regelung) oder durch automatisch gesteuerte und ausgewertete Versuche vor den Behandlungen berechnet werden.

Ferner ist eine Notabschaltung realisiert, die bei für den Patienten gefährlichen Temperaturen eine möglichst schnelle Abkühlung herbeiführt (s.o.).

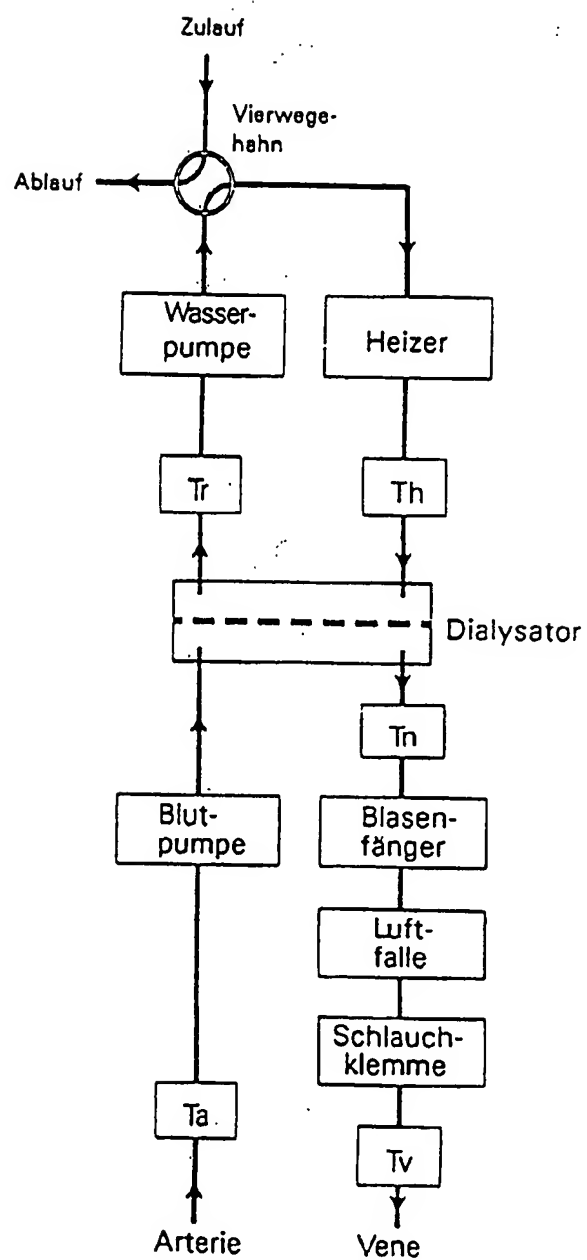
**Patentansprüche**

1. Gerät zur Ganzkörperhyperthermie-Behandlung, bestehend aus einer Anordnung in  
Anlehnung an eine künstliche Niere - Hämodialysator - als Wärmetauscher mit  
5 Blutpumpen, Heizer und Kreislaufpumpe, aus Temperaturmeßsonden vor und nach dem  
Heizer, einem Steuergerät zur Kaskadenregelung der Bluttemperatur mit der Temperatur  
am Kathetereinlaß als Führungsgröße.
2. Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Heizkreislauf aus einem an  
10 der Wasserseite der Niere verbundenen geschlossenen Schlauchsystem besteht, das  
mit Elektrolytlösung gefüllt wird.
3. Gerät nach Anspruch 1, in dem der Blutkreislauf durch einen doppelläufigen Katheter  
gebildet und das Blut durch Rollenpumpen aus dem Körper heraus- und nach Passieren  
15 des Wärmetauschers in den Körper zurückgepumpt wird, dadurch gekennzeichnet, daß  
der Einlaß des Blutes an der Katheterspitze, der Auslaß oberhalb der Spitze durch  
seitlich am Katheter angebrachte Löcher erfolgt und die Sonde am Einlaß die  
Bluttemperatur erfaßt.
- 20 4. Gerät nach Anspruch 1 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Sonde am Auslaß  
die während der Behandlung ansteigende Ist-Temperatur des Körpers und die Sonde  
am Einlaß die im Heizsystem erzeugte Bluttemperatur wiedergibt.
5. Gerät nach Anspruch 1, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die entscheidende  
25 Regelgröße die venöse Temperatur am Einlaß des Katheters ist, die auch über eine  
Schutzvorrichtung gegebenenfalls eine Notabschaltung des Heizers hervorruft.
6. Gerät nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kaskadenregelung der  
Bluttemperatur aus mehreren aufeinander folgenden Regelkreisen besteht, die jeweils  
30 durch Regelabweichung und Stellgröße festgelegt sind.
7. Gerät nach Anspruch 1 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Regelkreise aus  
einer Heizungsregelung, aus einer Nierenausgangsregelung und aus einer  
Venentemperaturregelung bestehen.

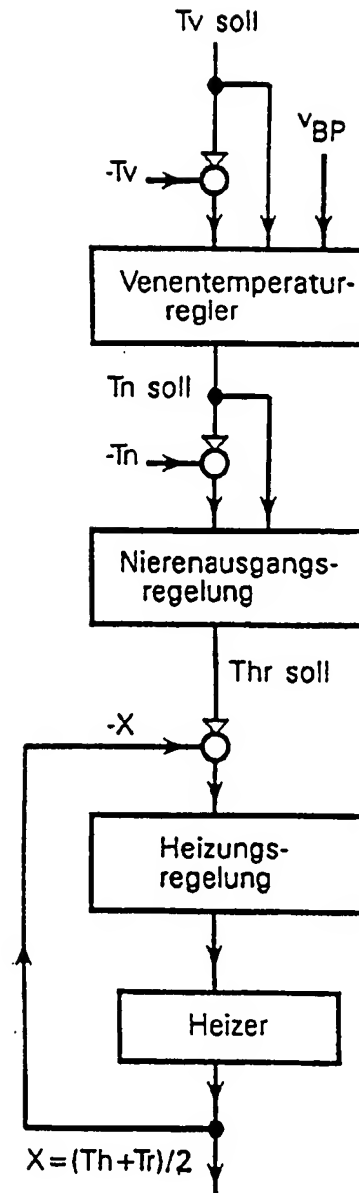
35

8. Gerät nach Anspruch 1, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Heizungsregelung ihren Sollwert von der Nierenausgangsregelung, die Nierenausgangsregelung ihren Sollwert von der Venentemperaturregelung und die Venentemperaturregelung ihren Sollwert durch Vorgabe von außen erhält, wobei die einzelnen Regelkreise ihre  
5 jeweiligen Stellgrößen aus der Regelabweichung, den Sollwerten direkt und anderen physikalischen Größen berechnen, die die Regelstrecke beeinflussen.
9. Gerät nach Anspruch 1 und 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Stellgrößen - Regelparameter und Regelverfahren - der Nierenausgangs- und  
10 Venentemperaturregelung zusätzlich durch eine übergeordnete adaptive Regelung oder durch automatisch gesteuerte und ausgewertete Versuche vor der Behandlung berechnet werden.
10. Gerät nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Behandlung von  
15 Krebserkrankungen oder Infektionskrankheiten, wie HIV/AIDS, Hepatitis B und C, eingesetzt wird.

Figur 1



Figur 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 96/01555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61M1/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 894 164 A (H POLASCHEGG) 16 January 1990 see column 3, line 46 - line 52 see column 4, line 49 - line 54 see column 5, line 32 - line 60 see figure 1	1
Y	CH 678 886 A (GEBR.SULZER AG) 15 November 1991 see column 4, line 2 - line 23 see figure 3	1
A	DE 15 66 651 A (SP.KONSTR.BJUROPOL.PRIBOROV) 6 August 1970 see page 5, line 5 - line 26 see figure 1	1,5
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 1997

Date of mailing of the international search report

31. 01. 97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Vereecke, A



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No  
PCT/DE 96/01555

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 38 17 603 A (M STIEGLITZ) 30 November 1989	
	---	
A	DE 34 25 379 A (JOHNSON SERVICE CO) 16 January 1986 see page 6, line 4 - page 7, line 32 see figures 1,2 -----	

Form PCT:ISA:210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat Application No  
PCT/DE 96/01555

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4894164	16-01-90	DE-A- 3636995 EP-A- 0265795 JP-A- 8033707 JP-B- 7079836 JP-A- 63122462	11-05-88 04-05-88 06-02-96 30-08-95 26-05-88
CH-A-678886	15-11-91	NONE	
DE-A-1566651	06-08-70	NONE	
DE-A-3817603	30-11-89	NONE	
DE-A-3425379	16-01-86	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)